

## Generate Collection

L4: Entry 36 of 39

File: DWPI

May 26, 1988

DERWENT-ACC NO: 1988-148200  
DERWENT WEEK: 198822  
COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Sesquiterpene derivs. with immuno-modulating properties - obtd. by  
extracting parthenium integrifolium radix or other composite plants

INVENTOR: BAUER, R; WAGNER, H

## PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE

CODE

LOMAPHARM LOHMANN

LOMAN

PRIORITY-DATA: 1986DE-3638715 (November 13, 1986)

## PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
DE 3638715 A	May 26, 1988		010	

## APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
DE 3638715A	November 13, 1986	1986DE-3638715	

INT-CL (IPC): A61K 31/33; A61K 45/05; C07C 67/56; C07C 69/61; C07D 303/16; C07D  
493/04

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 3638715A

## BASIC ABSTRACT:

Sesquiterpene deriv. and their enantiomers of formula (I), (II) and (III), obtd. by  
extraction from Parthenium integrifolium radix or other plants of the Compositae  
family new where R = an aromatic acid residue, esp. cinnamoyl).

(I), (II) and (III) can be isolated by (a) extn. of the powdered drug (Parthenium  
integrifolium roots) or other Compositae plants with CHCl<sub>3</sub> or solvents of similar  
extn. power; (b) column chromatography of the extract using silica gel and toluene  
ethylacetate (8:2) or fluids with a similar elutropic ratio as elutant and  
monitoring the individual fractions with DC to check their sesquiterpene content;  
(c) combining the successively recovered fractions contg. (I), (II) and (III) to  
give collected fractions of the individual esters; (d) purificn. of the collected  
fractions by preparative thin layer chromatography on silica gel plates with  
toluene-ethylacetate as the fluid or by using preparative high performance liq.  
chromatography on a reverse phase.

USE/ADVANTAGE - (I), (II) and (III) have immuno modulating properties.

TITLE TERMS: SESQUI TERPENE DERIVATIVE IMMUNO MODULATE PROPERTIES OBTAIN EXTRACT  
RADIX COMPOSITE PLANT

DERWENT CLASS: B06 C03

CPI CODES: B06-A02; B06-A03; B10-E04A; B12-A01; B12-A06; B12-D02;

CHEMICAL-CODES:

## Chemical Indexing M2 \*01\*

## Fragmentation Code

D024 D025 D030 D160 D230 G010 G031 G036 G060 G100  
G600 H4 H401 H461 H7 H721 H8 J0 J011 J2  
J261 J531 M210 M211 M213 M232 M240 M262 M281 M283  
M312 M321 M322 M332 M342 M372 M391 M412 M414 M510  
M511 M520 M531 M540 M541 M710 M903 M904 P210 P220  
P433

## Ring Index

00722 00734 63669

## Markush Compounds

198822-01501-N

## Registry Numbers

3102R 1678D

## SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1988-065996

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3638715 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 36 38 715.0  
㉔ Anmeldetag: 13. 11. 86  
㉕ Offenlegungstag: 26. 5. 88

⑤1 Int. Cl. 4:  
**C07 D 303/16**

C 07 D 493/08  
C 07 C 69/618  
C 07 C 67/56  
A 61 K 31/335  
A 61 K 45/05  
// C07D 307/93

*Schutzgegenstand*

DE 3638715 A1

㉑ Anmelder:

Lomapharm Rudolf Lohmann GmbH KG  
Pharmazeutische Fabrik, 3254 Emmerthal, DE

㉒ Vertreter:

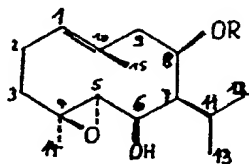
Schwabe, H., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem.  
Dr.jur. Dr.rer.nat.; Marx, L., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anwälte, 8000 München

㉓ Erfinder:

Wagner, Hildebert, Prof. Dr., 8211 Breitbrunn, DE;  
Bauer, Rudolf, Dr., 8000 München, DE; Ott, Holger,  
3254 Emmerthal, DE

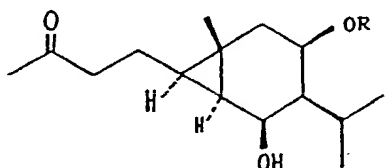
⑤4 Sesquiterpenverbindungen, Verfahren zu ihrer Isolierung und Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen

Die Erfindung bezieht sich auf Sesquiterpenverbindungen  
und ihre Enantiomere der Formeln

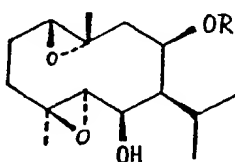


Ester 1

in welchen R den Rest einer aromatischen Säure, im beson-  
deren Cinnamoyl bedeutet, erhalten durch Extraktion aus  
Parthenium integrifolium radix oder anderen Pflanzen der  
Compositen-Familie.



Ester 2a

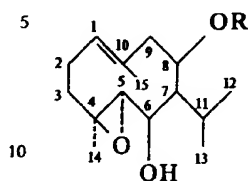


Ester 2b

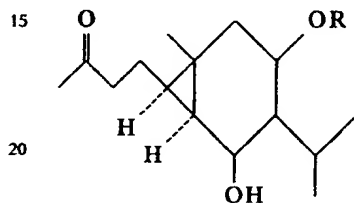
DE 3638715 A1

## Patentansprüche

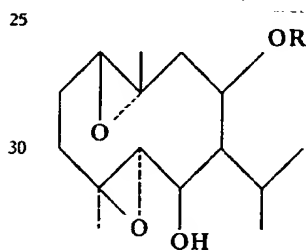
## 1. Sesquiterpenverbindungen und ihre Enantiomere der Formeln



Ester 1



Ester 2a



Ester 2b

in welchen R den Rest einer aromatischen Säure, im besonderen Cinnamoyl bedeutet, erhalten durch Extraktion aus *Parthenium integrifolium* radix oder anderen Pflanzen der Compositen-Familie.

2. Verfahren zur Gewinnung von Sesquiterpenverbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) die pulverisierte Droge (*Parthenium integrifolium*-Wurzel) oder anderen Pflanzen aus der Compositen-Familie mit Chloroform oder Lösungsmitteln ähnlicher Extraktionskraft extrahiert,

(b) den erhaltenen Extrakt mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselgel und Toluol-Ethylacetat (8 : 2) oder Fließmittel mit ähnlichem eluotropen Verhalten als Elutionsmittel chromatographiert und die einzelnen Fraktionen mittels DC auf ihren Gehalt an Sesquiterpenverbindungen überprüft,

(c) die nacheinander gewonnenen Fraktionen mit Gehalten an Ester 1 bzw. Ester 2a/b zu Sammelfrak-tionen der einzelnen Esterverbindungen vereinigt und

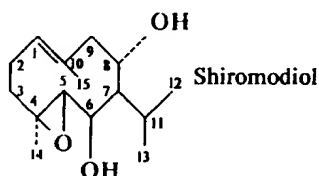
(d) die erhaltenen Sammelfraktionen, jede für sich, mittels präparativer Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten mit Toluol-Ethylacetat als Fließmittel oder mittels präparativer Hochleistungs-Flüssigchromatographie auf einer Umkehrphase reinigt.

3. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine oder mehrere Sesquiterpenverbindungen nach An-spruch 1 und übliche Hilfs- und Trägerstoffe.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die in Pflanzen der Compositen-Familie im besonderen in *Parthenium integrifolium* (Linné) und anderen *Parthenium*-Arten vorkommenden Sesquiterpenverbindungen sowie pharmazeutische Zu-bereitungen, welche diese Verbindungen in angereicherter oder standardisierter Form enthalten. Diese Verbin-dungen weisen immunmodulierende Wirkungen auf.

Von WADA et al. in Agr. Biol. Chem., Vol. 34, Nr. 6, S. 946—953 (1) wurden bereits aus *Parabenzoin trilobum* (Lauraceae) eine als Shiromodiol bezeichnete Verbindung



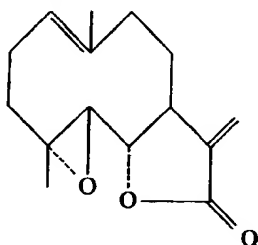
isoliert. Die absolute Konfiguration von Shiromodiol, das in der Pflanze als 8-Monoacetat und 6,8-Diacetat vorliegt, wurde durch Röntgenstrukturanalyse gesichert (Mc Clure et al., Chem. Communications 128 (1970)). Die relative Konfiguration von Shiromodiol an der Epoxidgruppe (C4, C5) wurde als zweimal  $\beta$ -ständig interpretiert. Durch Betrachtung der Röntgenstrukturdaten und Vergleich mit anderen Verbindungen, welche diese Epoxygruppe ebenso tragen, muß man sie als 4- $\beta$ - und 5- $\alpha$ -ständig einordnen.

Eine mit Ugamdiol bezeichnete Verbindung wurde von russischen Arbeitsgruppen aus verschiedenen Ferula-Arten isoliert und als identisch mit Shiromodiol bezeichnet, ohne daß genauere Angaben bezüglich der Stereochemie gemacht wurden.

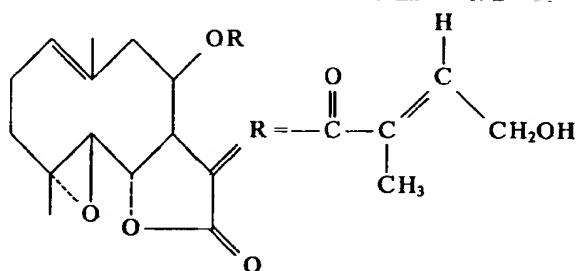
Ugamdiol kommt in der Pflanze ebenfalls verestert vor, und zwar mit Essigsäure, Angelicasäure, 3',4',5'-Trimethoxybenzoesäure, 4'-Hydroxy-3'-methoxy-benzoesäure und 4'-Methoxybenzoesäure (Kadyrov et al. Khim. Prir. Soedin. 11, 152 (1975); ref. C. A. 83, 111106 (1975)).

Es existierten eine Reihe von Germacranverbindungen mit ähnlichen Partialstrukturen wie Shiromodiol bzw. wie die des nachstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen Esters 1. Die meisten dieser Verbindungen gehören dem Germacranolid-Typ an, d. h. sie besitzen eine Lactonstruktur im Molekül (oft mit exocyclischer Doppelbindung). Als Beispiele seien die nachstehenden Verbindungen angeführt:

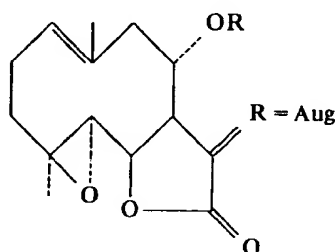
Germacranolide mit ähnlicher Partialstruktur wie Shiromodiol



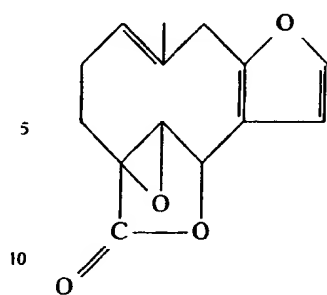
Parthenolid aus *Ambrosia confertifolia*, Compositae, *Tanacetum parthenium*, *Michelia lanuginosa*, Magnolaceae,



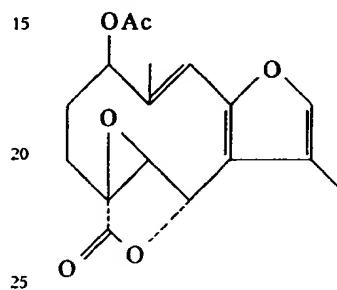
Eupahyssopin aus *Eupatorium hyssopifolium*, Compositae



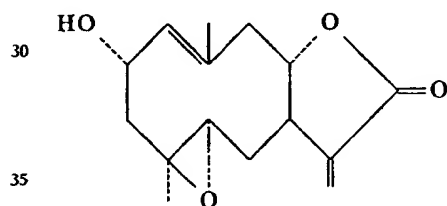
Verbindung 15 aus *Montanoa dumicola*, Compositae



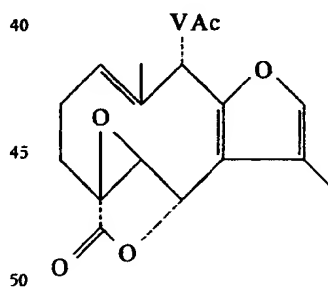
Linderan aus *Lindera strychnifolia*, Lauraceae



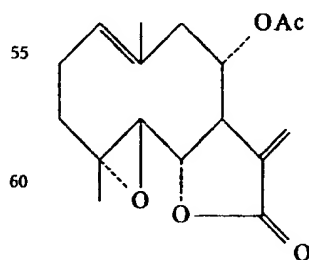
Zeylanan aus *Neolitsea aciculata*, Lauraceae



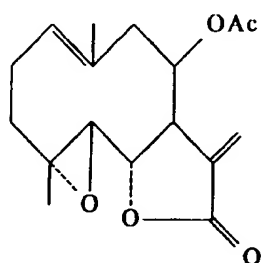
Baileyin aus *Baileya* sp., Compositae



Litseaculan aus *Neolitsea aciculata*, Lauraceae



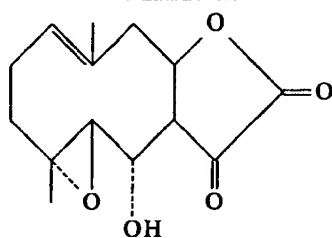
11,13-Dehydrolanuginolid aus *Michelia Lanuginosa* Magnoliaceae



5

Lipiferolid aus *Liriodendron tulipifera*, Magnoliaceae

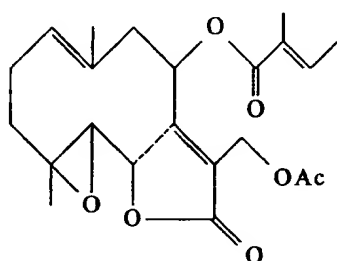
10



15

Simsiolid aus *Simsia dombeyana*, Compositae

20

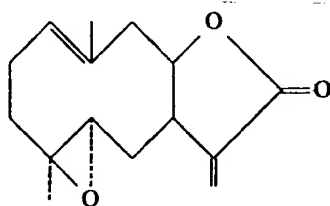


25

30

35

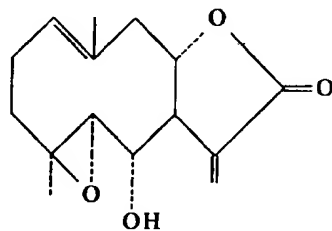
Marginatin aus *Vernonia marginata*, Compositae



40

45

4β,5α-Epoxy-4,5-H-cis-inunolid aus *Inula heleni* *Indula royleana*, Compositae



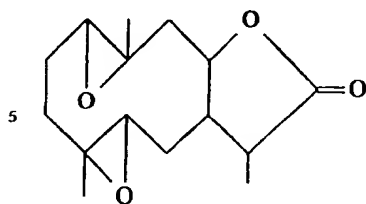
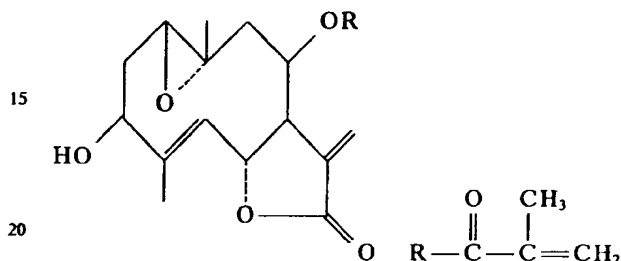
50

55

Speciformin aus *Artemisia tridentata* und *A. arbuscula*, Compositae

60

65

10 Eriolin aus *Eriophyllum confertifolium*, CompositaeErioflorin aus *Eriophyllum confertifolium*, Compositae

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Inhaltsstoffe von *Parthenium integrifolium* und anderen *Parthenium*-Arten, die gemäß dieser Erfindung erstmalig aus Wurzeln verschiedener Provenienz dieser Pflanze isoliert wurden. Die Sesquiterpenverbindungen dieses Typs liegen in der Pflanze vorwiegend in Form ihrer Zimtsäureester vor.

Die Extraktion der Sesquiterpenester erfolgt mit lipophilen Lösungsmitteln (z. B. Chloroform). Zur Anreicherung kann die Säulenchromatographie an Kieselgel mit Toluol-Ethylacetat als Elutionsmittel angewandt werden. Die endgültige Reinigung erfolgt durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel und präparative HPLC unter Verwendung von Umkehrphasensystemen.

Die Isolierung der erfindungsgemäßen Sesquiterpenester sowie ihre Analytik und ihre Konstitution werden in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1

##### Extraktion, Reinigung und Analyse der Sesquiterpenester aus *Parthenium integrifolium* radix

##### 1. Drogenextraktion

Die Extraktion der Sesquiterpenester aus *Parthenium integrifolium* radix wird mit Chloroform in einem Soxhlet-Extraktor durchgeführt. Bei Einsatz von 200 g pulverisierter Droge wird 9 h lang extrahiert. Man erhält nach dem Abdampfen des Chloroforms ca. 6 g eines zähflüssigen, braungefärbten Extrakts, der die erfindungsgemäßen Ester in angereicherter Form enthält.

##### 2. Säulenchromatographie

Die Auftrennung der Ester erfolgt mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselgel 60 (Korngröße 63–200 µm) und Toluol-Ethylacetat (8 : 2) als Elutionsmittel.

Auf die naß gepackte Säule (Durchmesser 4 cm; Füllhöhe 40 cm) wird der in wenig Elutionsmittel gelöste Extrakt mit einer Pipette kreisförmig aufgetragen und erst nach vollständigem Einziehen mit Elutionsmittel überschichtet.

Es wird in Schritten von ca. 7 ml fraktioniert. Die ersten 54 Fraktionen werden verworfen. Nach Überprüfung mittels DC werden die Fraktionen 55 bis 60 (I), 61 bis 66 (II), 67 bis 72 (III), 73 bis 75 (IV), 76 bis 82 (V), 83 bis 90 (VI) und 91 bis 98 (VII), vereinigt. Die Sammelfraktionen I bis IV enthalten den Ester 1 in angereicherter Form, während die Sammelfraktionen V bis VIII hauptsächlich die Ester 2 enthalten. Die Ausbeute der Sammelfraktionen I bis IV liegt bei 470 mg, die von V bis VII bei 300 mg, bezogen auf 6 g eingesetzten Chloroformextrakt.

##### 3. Präparative DC

Die endgültige Reinigung der Ester erfolgt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten mit dem Fließmittel Toluol-Ethylacetat (19 : 4) und mit präparativer HPLC (LiChrosorb RP 18, 7 µm, 250–4 mm; Acetonitril-Wasser 8 : 2).



## 4. Analytik

## (a) Dünnschichtchromatographie DC

Die DC der Sesquiterpenverbindungen aus *Parthenium* erfolgt auf HPLC-Kieselgel 60 F 254-Fertigplatten mit dem Laufmittel Toluol-Ethylacetat (7 : 3). Die Zimtsäureester erscheinen im UV 254 nm als blaue Zonen auf grünem Grund. Der  $R_f$ -Wert des Esters 1 beträgt 0,57, der von Ester 2a/b 0,48.

Nach Besprühen mit Vanillin/Schwefelsäure-Reagenz und Erhitzen auf 120°C (ca. 3 min) erscheint Ester 1 als blaue Zone, die Ester 2a und 2b als gelbe Zone.

Die Detektion kann auch mit dem EP-Reagenz nach STAHL (Dtsch. Apotheker Ztg. 93, 197 (1953) erfolgen, das Proazulene erfaßt. Ester 1 reagiert mit diesem Reagenz violett, die Ester 2 türkisfarben.

Die Ester reagieren auch mit Phosphormolybdänsäure (blau), Antimon(III)-chlorid-Reagenz (violett, rot im UV 366 nm), Komarowsky-Reagenz (blau bzw. gelb).

## (b) Hochleistungsflüssigchromatographie HPLC

Die HPLC-Trennung der Sesquiterpenester erfolgt mit einem Umkehrphasensystem. Es wurde speziell eine C18-Umkehrphase mit 5 µm Teilchendurchmesser verwendet. Als Fließmittel dient ein Gradient aus Acetonitril/Wasser (20% Acetonitril – 80% Acetonitril in 30 Min.). Die Trennung der Ester wird am besten bei 280 nm detektiert.

Die drei Hauptkomponenten (Ester 1, 2a, 2b) besitzen folgende relative Retention:

Ester 1: 17,3

Ester 2a: 16,0

Ester 2b: 13,0

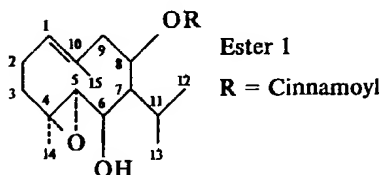
## 5. Chemische Konstitution der erfindungsgemäßen Ester

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Zimtsäureester von Sesquiterpenalkoholen. Die Sesquiterpene sind vom Germacran- und Xanthan-Typ und besitzen zwei Hydroxylgruppen, die sich in 6- und 8-Stellung befinden. Das C-Atom 7 trägt eine Isopropylgruppe. An den Atomen C4 und C5 bzw. C10 und C1 kann eine Epoxygruppe gebunden sein oder eine Doppelbindung vorliegen. Die Veresterung erfolgt an der OH-Gruppe in C8-Stellung.

Im einzelnen wurden aus *Parthenium integrifolium* die nachfolgend beschriebenen Verbindungen isoliert.

## (a) Ester 1

Ester 1 besitzt folgende relative Konfiguration:



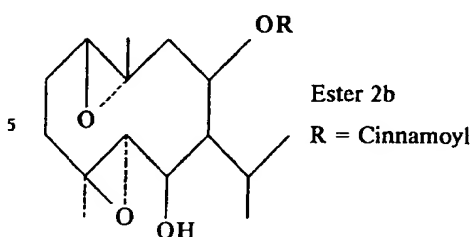
Es handelt sich um eine ölige, harzige Substanz mit dem Molekulargewicht 384.

Sie wurde strukturell durch IR-Spektrum, UV-Spektrum, PMR-Spektrum  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum und Röntgenstrukturanalyse des Alkohols charakterisiert und war als solche bisher in der Literatur nicht bekannt. Es handelt sich um die erste nichtflüchtige, aus *Parthenium integrifolium* isolierte Sesquiterpenverbindung.

Der diesem Ester zugrundeliegende Alkohol ist in dieser relativen Konfiguration bisher nicht bekannt gewesen. Von Wada et al. (1) wurde Shiromodiol, eine an C-8 epimere Verbindung beschrieben. Obwohl die relative Konfiguration von Shiromodiol von WADA et al. (1) an der Epoxidgruppe (C4, C5) als zweimal  $\beta$ -ständig angegeben wurde, ergibt sich durch Betrachtung der Röntgenstrukturdaten und Vergleich mit anderen Verbindungen, welche diese Epoxidgruppe ebenfalls aufweisen, daß sie als 4- $\beta$ - und 5- $\alpha$ -ständig einzuordnen ist, wie dies auch für den erfindungsgemäßen Ester 1 zutrifft. Der Vergleich der Röntgenstrukturdaten von Shiromodiol und Ester 1 ergab im Bereich der Epoxidgruppe bezüglich der relativen Konfiguration absolute Übereinstimmung. Ein Unterschied zu Shiromodiol betrifft auch die Stellung der Methylgruppen. Bei Shiromodiol sind beide auf derselben Ringseite, während sie bei Ester 1  $\alpha$ - und  $\beta$ -gerichtet sind.

## (b) Ester 2b

Ester 2b, dessen zugrundeliegender Sesquiterpenalkohol durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert wurde, besitzt folgende Struktur (relative Konfiguration):

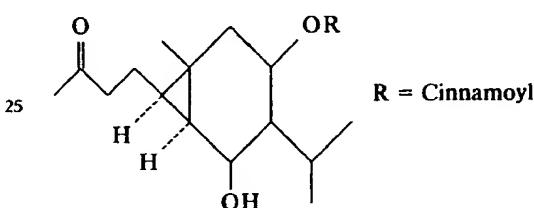


10 Es handelt sich um eine harzig-ölige Substanz. Sie besitzt das Molekulargewicht 400.  
Sie ist strukturell durch IR-Spektroskopie, UV-Spektroskopie, PMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie charakterisiert.

15 Die Struktur ist bisher in der Literatur nicht bekannt, auch nicht die des entsprechenden Alkohols. Für verwandte Verbindungen gilt das gleiche, wie für Ester 1 bereits dargelegt wurde.

#### Ester 2a

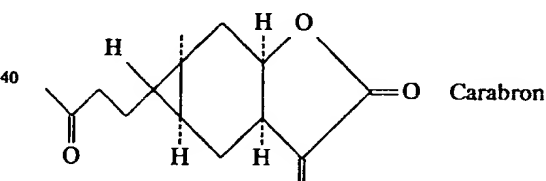
20 Ester 2a, dessen zugrundeliegender Alkohol durch spektroskopische Methoden (NMR, MS, IR) aufgeklärt wurde, besitzt folgende relative Konfiguration:



30 Die veresterte Verbindung ist bisher nicht beschrieben worden. Auch der zugrundeliegende Alkohol ist genuin in einer Pflanze bisher nicht gefunden worden.

Von Wada et al. (Tetrahedron Letters 3357 (1969)) wurde eine vermutlich diastereomere Verbindung zu Alkohol 2a durch thermische Umwandlung aus Shiromodiol hergestellt.

35 Ein Sesquiterpen mit Lactongruppe und ähnlicher Partialstruktur wie Alkohol 2a liegt im Carabron vor, das aus verschiedenen Compositen (Carpesium-, Arnica-, Inula- und Helenium-Arten) isoliert werden konnte.



#### Beispiel 2

Vorschrift zur Herstellung einer auf Sesquiterpenester standardisierten pharmazeutischen Zubereitung aus *Parthenium integrifolium*

##### I. Extraktion der Droge

55 Die Extraktion der Droge erfolgt durch Chloroform (bzw. andere Lösungsmittel, in denen sich die Sesquiterpenester lösen) in einer Soxhlet-Apparatur. Dadurch ist eine quantitative Extraktion der Sesquiterpenester gewährleistet.

##### II. Gehaltsbestimmung mittels HPLC

###### 1. Herstellung der Analysenlösung

60 100,0 mg Extrakt werden in 10,0 ml Ethanol p. a. gelöst

###### 2. HPLC-Analyse

65 Die quantitative Bestimmung der Sesquiterpenester erfolgt nach der Methode des Externen Standard (Fischgerade) mit Hilfe der HPLC.

Für die HPLC-Trennung wird eine Trennsäule mit einer Umkehrphase (LiChrospher RP18) verwendet. Als Fließmittel dient ein Gradient aus Acetonitril-Wassermischungen. Die Detektion kann bei 280 nm erfolgen.

Im speziellen wurden folgende Parameter verwendet:

Säule: LiChrospher RP18 5  $\mu$ ; Hibar 125—4 (Merck)

Fließmittel:

A: Wasser, B: Acetonitril

von 20% B linear auf 50% B in 30 Min.

1,0 ml/Min.

Detektion: 280 nm

Die Eichung erfolgte mit einer Stammlösung von Ester 1. Da sich alle gefundenen Sesquiterpenester im Molekulargewicht nur sehr unwesentlich unterscheiden und die Zimtsäure als Chromophor bei allen Estern enthalten ist, kann eine Berechnung des Gehaltes aller Ester unter Bezug auf den Korrekturfaktor von Ester 1 erfolgen.

Der Korrekturfaktor wurde in dem verwendeten System mit etwa  $6 \times 10^{-7}$  Flächeneinheiten/mg bestimmt.

Bei der Gehaltsbestimmung mit Hilfe der beschriebenen Methode fanden wir bei verschiedenen handelsüblichen *Parthenium radix* Drogen die folgenden Mengen Sesquiterpenester:

%		
Ester 1	Ester 2a/b	
0,13	0,19/0,17	
0,15	0,07/0,08	
0,39	0,05/0,07	
0,58	0,08/0,07	
0,47	0,04/0,06	
0,54	0,02/0,06	

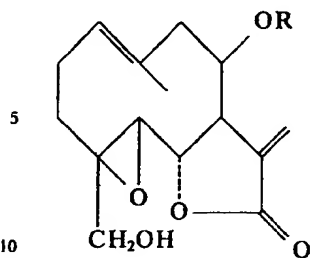
#### Pharmakologie der Ester aus *Parthenium integrifolium*

##### I. Bisher gefundene pharmakologische Daten der Sesquiterpenester aus *E. purpurea*

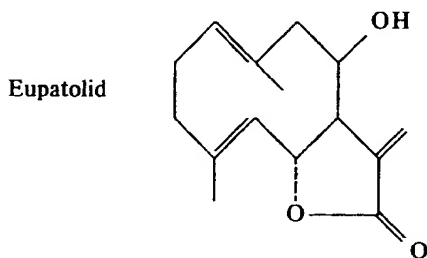
1. Im Granulozytentest (nach Brandt) steigerten die Ester die Phagozytoseleistung um ca. 30% (Konzentration: 0,1—0,0001 mg/ml).
2. Ester 1 und Ester 2 führen in relativ hoher Konzentration zu einer Suppression der Natural Killer Zellen.
3. Ester 1 zeigt eine signifikante Wirkung gegen Herpes-Viren.
4. Ester 1 zeigt eine positive Wirkung im Lymphozytentransformationstest.

##### II. Verwandte Verbindungen mit vergleichbaren Wirkungen

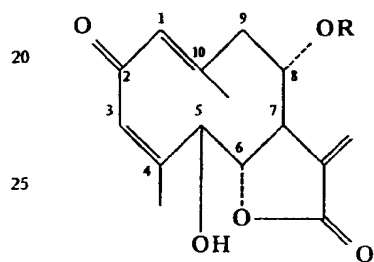
Untersuchungen von HALL und Mitarb. (J. Pharm. Sci 68, 537 (1979) und 69, 537 (1980)) ergaben:  
 Euphahyssopin zeigt eine 57%ige Hemmwirkung im "Rattenpfotenödem-Test", eine 68%ige Hemmwirkung im "Krümm-Test" (writhing reflex), eine 66%ige Hemmwirkung im Adjuvans-Arthritis-Test, eine 36%ige Hemmung im "Antipleurisy-Screen" und eine 47%ige Hemmung der "T-zellabhängigen Hypersensitivität".  
 Eupatolid zeigt eine 30%ige Hemmwirkung im Rattenpfotenödem-Test und eine 36%ige Hemmung im Krümmtest.  
 Molephantin: 33%ige Hemmung im Rattenpfotenödemtest, 54%ige Hemmung im Krümmtest und 60%ige in Adjuvans Arthritis-Test.  
 Molephantinin: 32%ige Hemmung im Rattenpfotenödemtest, 47%ige Hemmung im Krümmtest.  
 Alle Verbindungen weisen eine  $\alpha$ -Methylen- $\gamma$ -lacton-Gruppierung auf; die freie 6-OH-Gruppe ist für die Wirkung wichtig; das Epoxid verstärkt die Wirkung.



Eupahyssopin



Eupatolid



Molephantin